

## « Mediator : Des chiffres contestables et pourtant peu contestés. »

Rapport J.ACAR janvier 2013

<b>Avant propos</b>	<b>p.2</b>
<b>Analyse de l'étude A. Fournier et M. Zureik</b>	<b>p.3</b>
-Exposé de l'étude	
-Les populations sont-elles transposables ?	
-Les paramètres déterminants	
-Age des populations	
-Stade évolutif de la cardiopathie	
-Les différents types de valvulopathies	
- Conclusion	
<b>Analyse complémentaire</b>	<b>p.11</b>
- Les évaluations sous-estiment-elles la réalité ?	
- Mortalité extra hospitalière	
- Maladies plurivalvulaires	
- Les hypertensions artérielles pulmonaires	
- Des raisons supplémentaires de s'interroger sur les chiffres rapportés	
- Décès à court et moyen terme	
- Décès à long terme	
- Décès « post-opératoires »	
<b>Quelle crédibilité accorder aux enquêtes épidémiologiques</b>	<b>p.15</b>
- Difficulté des enquêtes	
- Prévalence des I.V. liées au B	
- Modes d'expression des I.V. liées au B	
- Les formes mineures ou discrètes	
- Les formes modérées	
- Les formes sévères et les décès	
<b>Résumé et conclusion</b>	<b>p.19</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>p.22</b>

## Avant-propos

En novembre 2009, la commercialisation du Mediator (benfluorex ; B) a été interdite en France et en juin 2010, l'autorisation de mise sur le marché a été supprimée. La molécule était considérée comme pathogène pour les valves cardiaques et la circulation pulmonaire.

L'effet nocif du B sur les valves a été suspecté en 1999 par un cardiologue français, G. Chiche, prouvé en 2003 par une équipe espagnole (J. Rafel Ribera et al. [1]), puis confirmé par de nouveaux cas observationnels et, en 2009, par l'étude prospective et randomisée Regulate (G. Derumeaux et al. [2]). En 2010, 2 séries cas-témoins montraient qu'une exposition au B pouvait être responsable d'insuffisances mitrales de cause indéterminée (I. Frachon et al. [3] et Ch. Tribouilloy et al. [4]) ; une étude coopérative de F. Le Ven et al. réunissait 40 cas [5].

Cependant si la toxicité du B était bien affirmée, une question restait sans réponse, quel était son degré de dangerosité ? De combien de morts était-il responsable ?

- Deux grandes enquêtes nationales, de septembre à novembre 2010, ont tenté de répondre à ces interrogations. La première a montré un lien entre l'exposition au B et les risques d'hospitalisation et de chirurgie valvulaire (CNAM 1 [6]). La deuxième s'est attachée aux relations valvulopathies/Benfluorex/décès (CNAM2 [7]). Selon une épidémiologiste, C. Hill, le 15 Novembre 2010 [8a], on pouvait, par extrapolation à l'ensemble de la population exposée au B, attribuer à la molécule : 465 décès, chiffre rapidement arrondi à 500, sur une période de 5.5 ans, 3500 hospitalisations pour insuffisance valvulaire (I. V.) et 1750 chirurgies cardiaques pour un suivi de 4 ans. A la même époque A. Fournier et M. Zureik annonçaient 2000 morts pour le long terme.

Ces chiffres (500 à 2000 morts) ont été livrés rapidement aux médias et considérés comme intangibles suscitant dans la population angoissée, colère vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques et des instances de régulation des médicaments, et suspicion à l'égard du corps médical.

Dès janvier 2011 j'ai émis des réserves sur ces résultats entachés par une méthodologie inadaptée (codage binaire à partir du PMSI et du CIM, à l'origine de biais de sélection, d'insuffisance de l'information et d'erreurs) et par une analyse erronée des causes de décès entraînant une surestimation des insuffisances valvulaires (IV) liées au B [9].

Récemment, en février 2012, A. Fournier et M. Zureik ont proposé une nouvelle évaluation des hospitalisations et des décès [10]. Ils ont conclu à un risque global de décès d'au moins 1300 cas.

Après une analyse de cette étude j'insisterai sur quelques points importants dans le débat rémanent, posé par I. Frachon : « le Mediator, combien de morts ? »

## Analyse de l'article

**« Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of Benfluorex in France » A. Fournier et M. Zureik (10).**

3100 hospitalisations et 1300 décès, sur une période de 33 ans, tels seraient les risques à long terme que feraient courir les I.V. causées par l'usage du B en France de 1976 à 2009. Une analyse de ce travail rédigée en mars 2012 peut être trouvée sur le site [www.cardiologie-francophone.com](http://www.cardiologie-francophone.com), ainsi qu'une lettre à l'éditeur de PDS en Novembre 2012 avec la réponse de A.F. et M.Z. [11-13] ; sur ce thème, peuvent être aussi consultées dans la même revue une lettre à l'éditeur de N. Deltour et al. et la réponse de A.F. et M.Z. [14,15].

Reposant sur les enquêtes CNAM et les extrapolations de C. Hill, l'article de A.F. et M.Z. est sujet aux mêmes critiques. Il diffère cependant des calculs précédents sur deux points : le nombre d'hospitalisations attribuables au B et la méthode de calcul des décès. Sur le premier point, je renvoie le lecteur à la référence 11.

Le calcul des décès est simple mais discutable, il prend pour base l'échantillon de 597 patients exposés au B et hospitalisés pour I.V. de 2006 à 2009 [7]. Par extrapolation il s'applique aux 3100 patients hospitalisés pour I.V. liées au B. La méthodologie choisie fait appel à une enquête épidémiologique américaine publiée en 2006 [16]. Ses buts étaient de chiffrer la prévalence en 2000 et les effets sur la survie des maladies valvulaires dans la Population Générale (PG) des U.S.A. et dans la communauté du Comté d'Olmsted, Minnesota. Dans ces études, seules les valvulopathies modérées ou sévères étaient sélectionnées selon des critères échocardiographiques bien définis, différents d'une branche à l'autre (qualitatifs pour la PG et quantitatifs pour Olmsted).

Par rapport à des populations témoins, les risques relatifs (RR) évalués sur une période de 10 ans (PG) ou 8 ans (Olmsted) étaient respectivement de 1.36 et 1.75. En raison des modes de sélection des patients, l'enquête Olmsted a été choisie par les auteurs français qui ont de ce fait appliqué à la population CNAM un coefficient de décès de 0.43 (fraction correspondante étiologique calculée selon la formule :  $RR-1/RR$ ). 43% des patients seraient décédés prématurément du fait de leur valvulopathie.

### **Les populations françaises et américaines sont-elles transposables ?**

Je ne reprendrai que les points principaux d'une analyse préalable plus détaillée [11].

#### **a. L'enquête CNAM2 [7]**

Les informations sur l'échantillon de base (597 cas composés de deux groupes de 556 cas et 41 cas) sont très pauvres. Nous connaissons le nombre de décès (64 cas sur 5.5 ans), l'âge

moyen de ce sous-groupe (69 ans) et la fréquence de certaines comorbidités (plus de 50% de diabètes nécessitant une médication et d'affections cardiovasculaires associées).

La moitié de ce lot de 597 patients ont eu un remplacement valvulaire durant la période d'observation 2006-2009 ; nous ignorons les caractéristiques du lot des malades non opérés et les raisons de l'abstention chirurgicale : valvulopathie mineure ou modérée nécessitant un simple suivi médical ou forme sévère avec contre-indication opératoire ?

On aurait aimé pouvoir disposer d'un certain nombre de données ce que malheureusement ne permettait pas la méthodologie utilisée de sélection des I.V. :

Quelle était la répartition selon l'âge et le sexe des patients de l'échantillon étudié ? On présume que cette population était relativement jeune (hormis le sous-groupe des décès) car elle fait partie d'une cohorte de 303 336 personnes exposées au B en 2006 dont l'âge moyen était de 52,8 ans, 6% d'entre elles seulement ayant atteint ou dépassé 75 ans.

Quel était le stade évolutif de la cardiopathie (classe fonctionnelle selon la NYHA et fonctions ventriculaires gauches) ?

Deux autres types de documents auraient été les bienvenus :

- Des précisions sur l'état des valves (échocardiographie, CR opératoires, anatomiques) apportant la preuve qu'il s'agissait bien de valvulopathies médicamenteuses.
- Une courbe de survie témoin ajustée pour certains paramètres à la courbe étudiée des 597 cas.

Dans leur réponse à ma lettre à l'éditeur [13] A.F. et M.Z. contestent le chiffre de 90% à 55 mois calculé sur la courbe de survie Kaplan-Meier [7a Fig.3]. Ils estiment que le taux de survie des 597 patients hospitalisés pour « insuffisance cardiaque valvulaire » est de 90% à 24 mois si l'on tient compte d'une durée moyenne d'approximativement deux ans entre la date d'hospitalisation et le terme de la période suivie. Cette réponse appelle plusieurs remarques :

- 1- Les pourcentages calculés sur la courbe de survie sont en accord avec ceux de C. Hill : en 4.6 ans « 64 décès sur 597 soit 11% »... soit 89% de survie (8b).
- 2- On ne peut que regretter, à nouveau, l'absence de courbe de population témoin ajustée à la population CNAM étudiée, elle était indispensable à l'évaluation d'un RR de décès.
- 3- Le pourcentage de décès calculés sur la courbe de survie CNAM à deux ans est bien de 0.96 à 0.97 en discordance avec l'estimation de A.F. et M.Z.
- 4- Même en considérant un pourcentage de 90% à deux ans, il apparaît qu'à cette date, **il y a déjà une divergence avec la courbe de survie Olmsted** puisqu'on note dans ces délais un taux inférieur à 80% vs 88% pour la population témoin ajustée. Ce taux de survie sera, nous y reviendrons, à 5 ans, de 56% !!!

5- Précisons que les termes « cardiac insufficiency » ne figurent pas dans mon texte et je présume que les auteurs voulaient parler de « valvular insufficiency »

### b. Les études nord-américaines [16]

Elles ont l'avantage de reposer sur des critères bien définis échocardiographiques de sévérité des lésions valvulaires et de fournir des courbes de survie d'une population témoin ajustée pour différents paramètres ; comme celle de la CNAM ces courbes ont été construites selon la méthode de Kaplan-Meier.

On aurait souhaité là aussi des informations sur la composition des cohortes de malades suivis :

- Proportions respectives pour chaque valvulopathie des formes modérées et sévères.
- Proportion des malades opérés avec des renseignements sur les types d'interventions.
- Caractéristiques des cardiopathies évaluées ; seules sont fournies, pour la PG, les valeurs moyennes des diamètres , fonction et masse du ventricule gauche et du diamètre de l'oreillette gauche.

Il me semble cependant que le but principal de cette étude était d'apprécier la prévalence des maladies valvulaires et de façon plus secondaire, les risques que faisait courir, sur une période précise, l'ensemble des valvulopathies aux populations étudiées. Quoi qu'il en soit, les taux de survie constatés dans les études Olmsted et Population Générale étaient les suivants :

<b>Tab I :</b>				
<b>Série Olmsted</b>	<b>Population Analysée %</b>	<b>Population Témoin %</b>	<b>Risque Relatif</b>	<b>F.E.C. (RR-1)/ RR</b>
<b>2 ans</b>	<80	88		
<b>5 ans</b>	56	73	1.75 (IC 95% 1.61-1.90) p<0.0001	0.43
<b>8 ans</b>	41	61		
<b>Série population générale</b>				
<b>5 ans</b>	79	93	1.36 (IC 95% 1.15-1.62) p= 0.0005	0.26
<b>8 ans</b>	68	86		

F.E.C. : Fraction étiologique correspondante des décès (taux de décès attribués à la valvulopathie).

Les différences de pronostic sont considérables entre la série CNAM et l'enquête Olmsted, de même entre l'enquête Olmsted et l'enquête Population Générale. Quelles conclusions en tirer ?

Cela a-t-il un sens de comparer des enquêtes de survie aussi dissemblables et où sont absentes des données fondamentales ? Si on répond par l'affirmative, il faut chercher les raisons de ces disparités ; avec les réserves que requiert la pauvreté de l'information dans ces études, on peut avancer que **trois paramètres paraissent déterminants** :

- l'âge à l'inclusion des populations étudiées
- le stade évolutif de la cardiopathie
- les types de maladies valvulaires analysées

### 1. L'âge à l'inclusion des populations étudiées.

Il n'est pas expressément spécifié dans l'étude CNAM mais on peut présumer que la population est relativement jeune (âge moyen 52,8 ans des 303.336 patients exposés au B) Dans la série Olmsted, la population est plus âgée. Le recensement de l'étude prévalence a été effectué en 2000 sur les survivants de la cohorte incluse entre 1990 et 2000. Plus de la moitié de l'effectif (1505 cas) atteignait ou dépassait 75 ans. Dans l'étude survie, seuls ont été retenus les patients recrutés entre 1990 et 1995 (971 cas). Les conditions de sélection étant inchangées tout au long de la décennie 1990-2000, on peut assumer une répartition semblable ou très proche des individus selon l'âge. Il faut noter en outre que dans cette branche survie, la majorité des patients (59%) sont décédés dans les 8 ans suivant leur inclusion dans l'étude. L'âge étant, dans ce type d'enquête, un facteur majeur de létalité, on peut supposer que ces patients étaient, en moyenne, plus âgés que les survivants.

Ainsi le lot des 971 individus inclus dans l'étude survie devrait avoir une médiane d'âge au moins égale à celle de la cohorte recensée en 2000.

Dans la série Population Générale, l'ensemble de l'effectif analysé pour la prévalence a servi pour l'étude survie ; 37% seulement des patients avaient atteint ou dépassé 75 ans.

### 2. Le stade évolutif de la cardiopathie

Là aussi on manque d'informations. Il est probable que la cardiopathie était plus évoluée dans les séries CNAM et Olmsted où les critères de sélection étaient fonction respectivement d'une hospitalisation et d'un examen clinique, alors que dans la série Population Générale, l'inclusion était faite au hasard sur des registres préétablis selon l'âge sur les seuls critères ultrasoniques.

Notons toutefois qu'il n'y avait pas de différence de sévérité en échocardiographie dans les degrés des maladies valvulaires entre les deux branches américaines ; selon N'komo et al., il s'agissait dans tous les cas de « valvulopathies cliniquement significatives ». Notons aussi que, dans la série PG, des symptômes en rapport avec la maladie valvulaire ont pu survenir entre la date de la sélection et le début de l'enquête survie.

## Les différents types de valvulopathies

Dans l'enquête CNAM, ce sont des insuffisances valvulaires , mitrales (56,7%), aortiques (45%) et plus rarement tricuspidiennes. Il s'agit en principe d'I.V. pures sans sténose. Les polyvalvulopathies intéressant les valves mitrales et aortiques, et parfois tricuspidiennes, sont relevées dans 28% des cas et chez 45% des patients opérés de remplacements valvulaires.

Dans les enquêtes américaines, quatre types de valvulopathies ont été réunis : par fréquence décroissante, insuffisance mitrale, rétrécissement aortique, insuffisance aortique, rétrécissement mitral. Les polyvalvulopathies ne sont pas individualisées ; leur prévalence peut être approchée en comparant les nombres répertoriés de patients et de dysfonctions valvulaires. Elle se situe autour de 15 à 16% pour la série Olmsted et 6 à 7% pour la série Population Générale.

**Tab II : répartition des valvulopathies dans les enquêtes américaines**

	Série Olmsted (%)	Série Population Générale (%)
Insuffisance Mitrale	58	73
Rétrécissement Aortique	36.3	16.5
Insuffisance Aortique	18.7	14.6
Rétrécissement Mitral	2.2	2.4

Données extraites des tableaux 1 et 2 de Nkomo et al. [16].

La fréquence est estimée en pourcentage du total des patients.

En raison d'un certain nombre de polyvalvulopathies, le total des pourcentages excède 100%.

Le nombre des polyvalvulopathies peut être estimé à 15.5% dans l'enquête Olmsted et 6.5% dans l'enquête Population Générale.

Il est assumé que la répartition des valvulopathies dans la série Olmsted est la même dans la branche prévalence (1505 cas) que dans la branche survie (971 cas).

**Ainsi existe-t-il des différences importantes entre ces enquêtes**, particulièrement entre les études CNAM et Olmsted. Elles tiennent à l'inclusion dans l'étude Olmsted de rétrécissements valvulaires, rarement mitraux, le plus souvent aortiques. **Ces rétrécissements aortiques représentent en effet plus du tiers de l'effectif étudié.**

**Selon A.F. et M.Z. cette pathologie n'a pas affecté la survie de l'échantillon de patients avec maladie valvulaire de la série Olmsted** [13]. Cette affirmation prend argument des résultats de l'Euro Heart Survey, étude coopérative européenne menée avec rigueur par B. lung et al. chez 3532 patients présentant une maladie des valves natives[17] ; ces patients étaient recrutés en 2001 à partir de consultations et de services de cardiologie médicale ou chirurgicale ,dés l'âge de 18 ans, sur des critères échocardiographiques de dysfonctions

valvulaires modérées ou sévères. Le but de ce travail était d'analyser les caractéristiques, les modalités d'investigation et les décisions thérapeutiques dans cette population. L'un des objectifs était aussi de vérifier s'il y avait ou non accord pour les indications opératoires entre les propositions des guidelines et les décisions prises par les médecins traitants.

Au terme d'une évolution suivie de 1 an après inclusion dans l'étude, tous les patients opérés de maladie valvulaire symptomatique sévère avaient une excellente survie (>92%). Pour la plupart des maladies valvulaires symptomatiques (R.A., I.M., polyvalvulopathies) ; la survie était plus élevée chez les patients opérés que chez les non opérés.

Ces résultats sont-ils suffisants pour dénier au type de maladie valvulaire une influence sur l'évolution naturelle ou postopératoire des patients de l'enquête Olmsted ? Plusieurs arguments s'inscrivent contre cette thèse :

Tout d'abord, **une estimation valable d'une chirurgie valvulaire ne peut reposer sur un suivi limité à un an**, comme le soulignent avec bon sens les auteurs de E.H.S. .

Une observation de plusieurs années (5 ans, et au mieux 10 à 15 ans) est indispensable. Les taux de survie à 1 an peuvent être trompeurs car ils reflètent en grande part le risque opératoire qui dépend de plusieurs facteurs : type de chirurgie, âge du patient, conditions opératoires (intervention en urgence ou programmée), stade évolutif de la cardiopathie et comorbidités. Les résultats à un an peuvent être satisfaisants mais se dégrader dans les années qui suivent. La série de 675 patients opérés de R.A. et publiée par B. Cormier et al. en fournit un bon exemple [18]. Les taux de survie sont fonction, entre autres facteurs, du stade préopératoire de la cardiopathie.

En second lieu, dans l'enquête Olmsted, comme d'ailleurs dans celle de l'E.H.S., les valvulopathies les plus fréquentes sont le R.A. et l'I.M. et les histoires naturelle et post opératoire de ces deux maladies valvulaires ne sont pas superposables.

#### **a. Les histoires naturelles du R.A. et de l'I.M.**

**Celle du R.A.** est connue depuis plus de 50 ans [19,20]. C'est une maladie chronique d'évolution progressive. Les lésions valvulaires s'aggravent avec le temps, se calcifient, et de discret, le R.A. devient modéré, puis sévère (on parle alors de R.A. serré). Durant une longue période, le patient est asymptomatique mais la durée de cette phase varie largement selon les individus et dans certains cas, l'aggravation se produit en quelques années. Dès que les symptômes surviennent, même peu invalidants (angine de poitrine, syncope, dyspnée) le pronostic vital est engagé. La durée médiane de survie est inférieure à 5 ans. Dans les groupes avec insuffisance ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque globale, l'espérance de vie est respectivement inférieure à 2 ans et à 1 an. Une mort subite, même peu de temps après l'apparition des symptômes, est d'éventualité courante.

**L'histoire naturelle de l'I.M.** est beaucoup plus difficile à schématiser tant cette pathologie est hétérogène dans ses causes, ses aspects cliniques, son pronostic, qui est plus mal connu que celui des R.A.

Certaines formes sont graves, car d'installation brutale et d'évolution aiguë (I.M. par endocardite infectieuse, d'origine ischémique ou traumatique) mais il s'agit d'une minorité de cas.

Habituellement l'I.M. est chronique et d'évolution progressive. Les maladies dégénératives des valves et des cordages sont de loin les variétés les plus fréquentes devant les formes rhumatismales ou relevant d'autres causes. On peut maintenant, grâce à des méthodes non invasives, l'échocardiographie doppler, quantifier ces I.V. et les classer selon leur degré. La plupart d'entre elles sont d'origine dégénérative et sont discrètes ou modérées, bien tolérées telle la maladie dite de Barlow par prolapsus valvulaire dont la prévalence dans la population générale est de 2 à 5% ; dans certains cas, les plus rares, elle peut, avec l'âge, s'aggraver et devenir sévère.

Dans le cadre des régurgitations volumineuses, les moins fréquentes, le groupe des I.M. par « valves flottantes » du fait d'un important prolapsus a été bien étudié par l'équipe de la Mayo Clinic avec L. Enriquez [21]. Son pronostic n'est pas anodin puisqu'après 10 ans d'évolution les taux de survie sont de 55 à 60% [22]. Une mort subite est possible mais plus rare que dans le R.A.

Dans l'ensemble ces I.M. chroniques, volumineuses, ont à moyen terme un pronostic moins sombre que celui des R.A. symptomatiques. La plupart d'entre elles relèvent d'une correction chirurgicale.

#### **b. Les formes chirurgicales de ces valvulopathies**

**Ce sont des formes sévères. Elles n'ont pas la même fréquence selon qu'il s'agit d'I.M. ou de R.A.**

En témoigne une étude sur les causes et les types de valvulopathies sévères opérées dans la région parisienne de 1970 à 1989, travail réalisé à l'hôpital Tenon [23]. Sur 2598 opérés, la proportion de R.A. était deux fois plus élevée que celle des I.M. (28% vs 13%). Ces différences s'accroissaient avec le temps. De 1985 à 1989, sur 718 patients opérés, dans 43% des cas il s'agissait d'un R.A. et dans 16% des cas d'une I.M.

Dans l'enquête E.H.S., les méthodes de sélection ne permettent pas d'établir la prévalence en Europe des maladies valvulaires dans la Population Générale car les centres participants n'ont pas été sélectionnés au hasard. Cependant, l'étude donne des indications sur les parts respectives des formes sévères, symptomatiques, chirurgicales, des valvulopathies.

Dans la cohorte des R.A. (1197 cas), 800 sont considérés comme sévères, soit les 2/3 ; le tiers restant répondait vraisemblablement à des R.A. modérés. Une indication opératoire est portée dans les 3/4 de ces formes sévères, soit la moitié de l'effectif global.

Dans la cohorte des I.M. (877 cas), 499 sont estimés sévères, soit 57% des cas. Une indication opératoire est portée dans 45% de ce sous-groupe, soit 26% de l'effectif global.

**Les types de chirurgie sont conditionnés par les types de valvulopathies.** A l'époque des enquêtes Olmsted/E.H.S. , les seules thérapeutiques efficaces chez les malades avec R.A. ou I.M. étaient chirurgicales mais la gamme des procédures était plus limitée pour les aortiques (prothèse) que pour les mitraux (chirurgie conservatrice ou prothèse). La chirurgie conservatrice de l'insuffisance mitrale (« plastie ») est depuis longtemps, grâce aux équipes françaises [24], considérée comme la thérapeutique de choix. Elle est réalisable dans la majorité des I.M.[25] mais techniquement plus difficile que le remplacement prothétique ; selon les centres de chirurgie cardiaque, aux U.S.A. comme en Europe, elle est pratiquée dans 50 à 70% des cas [22, 25]. Ces interventions conservatrices ont plusieurs avantages à condition d'être réalisées par des équipes compétentes, expertes en ce domaine :

- la mortalité opératoire est faible, 1 à 2% vs 4 à 6% pour les remplacements prothétiques mitraux.

- à longue échéance, ses résultats sont satisfaisants, en termes de mortalité et morbidité, supérieurs à ceux observés après la chirurgie de prothèse. L'excellente étude de Pierre-Louis Michel en est un bon exemple [26]. En 1991, les auteurs faisaient état de 155 plasties pour I.M. non ischémique avec une mortalité opératoire de 1,3% et à 11,5 ans, un taux de survie de 84,5%. Ce type d'intervention évite de surcroît les accidents tardifs liés à la prothèse et chez de nombreux patients, les contraintes et incidents liés à un traitement anticoagulant au long cours. Cependant les plasties ne sont pas applicables à tous les cas. Elles sont rarement réalisables dans les I.V. médicamenteuses en raison du type de lésions anatomiques ; par contre elles sont la procédure de choix dans les I.M. dégénératives. Les possibilités chirurgicales étaient ainsi différentes pour les I.M. dans la population CNAM et dans celle d'Olmsted ; les auteurs américains précisent d'ailleurs leurs liens étroits avec la Mayo Clinic dont on connaît les compétences en matière de chirurgie conservatrice des valves ; il s'agit donc là d'une autre différence entre les populations française et américaine.

**Ainsi nous paraît-il évident que, dans une population hétérogène par la diversité des valvulopathies, une proportion importante de R.A. ne peut avoir qu'un impact négatif sur la survie globale de la cohorte.**

Pourquoi en irait-il différemment avec la cohorte Olmsted ?

On peut présumer que la cohorte des patients Olmsted relativement âgés était un amalgame de formes modérées, non opérées, de formes sévères, symptomatiques ou asymptomatiques, opérées ou non opérées et subissant alors les lois implacables de l'histoire naturelle du R.A. Notons que l'âge joue un rôle important dans la décision d'intervention ; l'étude E.H.S. a eu le mérite de montrer que le tiers des patients âgés, atteints de R.A. sévère et très symptomatique (classe 3 ou 4 selon la NYHA) qui auraient dû selon les guidelines être opérés, ne l'ont pas été, pour des raisons diverses (âge trop avancé, refus du patient, état myocardique trop dégradé, comorbidités, association à une athérosclérose artérielle dont on connaît les liens étroits avec le R.A.). Remarquons toutefois

que les décisions de non intervention ne sont pas spécifiques au R.A. mais peuvent aussi être notées chez les patients âgés avec I.M. évoluée.

## **Conclusion**

Les objections formulées à l'encontre de l'étude de A.F. et M.Z. ne sont pas levées par la réponse de leurs auteurs à ma lettre à l'éditeur dans la revue PDS. **Je persiste à penser que cette étude comporte de nombreux biais et surestime le nombre des décès.** La principale critique porte sur l'inadéquation des populations comparées CNAM et Olmsted. Elles diffèrent sur des paramètres fondamentaux, critères de sélection des maladies valvulaires, âge des patients, types de valvulopathies. Les auteurs français se sont trouvés dans l'impossibilité, à partir de leurs propres données, d'évaluer le RR de décès attribuables au B, faute de population témoin ajustée à la population étudiée, et faute également d'une durée d'évolution suivie prolongée. Ils n'ont pas craint de faire appel à une enquête américaine à deux branches, toutes deux inappropriées à leur étude ; ils ont choisi la cohorte communautaire d'Olmsted dont le pronostic était particulièrement sévère (41% de survie à 8 ans), sans doute en raison de l'âge avancé de la plupart de ses patients, d'un taux de R.A. élevé (36%) et d'une cardiopathie plus évoluée.

## **Analyse complémentaire**

Dans cette deuxième partie, nous insisterons sur quelques points qui ne concernent pas uniquement l'étude A.F., M.Z. mais aussi les autres enquêtes épidémiologiques sur le même thème.

### **Les évaluations proposées sous-estiment elles la réalité ?**

Plusieurs arguments de C. Hill sont à prendre en considération.

1. L'estimation ne prend en compte que **la mortalité après hospitalisation** et non l'ensemble des décès. C'est exact mais on peut penser que dans l'état actuel du système de santé en France, la grande majorité des patients avec I.V. sévère responsable d'insuffisance cardiaque relèvent d'une chirurgie valvulaire et de soins dispensés dans des départements de cardiologie et/ou de chirurgie cardiaque.
2. Les valvulopathies médicamenteuses sont souvent des **maladies plurivalvulaires** et donc potentiellement plus sévères. Les lésions liées au B affectent fréquemment plusieurs valves et cela peut être facteur de gravité [1,5,7,27]. Cependant, **le groupe des polyvalvulopathies est d'une façon générale très hétérogène.** Selon le degré de dysfonction de chaque valve, selon le nombre et le type de valves intéressées, plusieurs tableaux cliniques sont possibles, dont le pronostic peut largement varier : dans les cas les plus fréquents, les dysfonctions sont aortiques et mitrales ; si toutes

deux sont sévères (éventualité la plus rare) un geste chirurgical sera nécessaire ; si elles sont modérées, le pronostic est incertain ; elles peuvent rester longtemps bien tolérées, elles peuvent aussi avoir un effet de sommation sur les fonctions du ventricule gauche ; si elles sont discrètes (éventualité la plus courante), cela ne devrait pas avoir d'impact négatif sur le pronostic. Une dysfonction discrète d'une valve n'a pas de conséquence hémodynamique.

A l'opposé, certaines caractéristiques des valvulopathies médicamenteuses plaident en faveur d'une moindre sévérité que celle constatée dans de nombreuses valvulopathies :

- Il ne s'agit pas d'I.V. aiguës mais d'I.V. chroniques de bien meilleur pronostic.
- Elles ne sont pas dépendantes d'une autre pathologie cardiaque qui par elle-même aggrave le pronostic : par exemple, I.A. dégénérative avec dilatation ou anévrisme de l'aorte ascendante, I.M. ischémique avec infarctus myocardique, I.M. « fonctionnelle » dans le cadre d'une pathologie myocardique autonome (cardiomyopathie).
- Elles sont dépistées à des âges qui n'augmentent pas le risque de chirurgie valvulaire si celle-ci s'avérait nécessaire. Les âges moyens, dans les cohortes exposées au B, se situent entre 50 et 65 ans [2,5,6,7,33].
- **Elles sont susceptibles de réversibilité** : le fait est bien connu pour les I.V. secondaires aux dérivés de l'ergot de seigle, aux fenfluramines et au pergolide. Nous sommes encore dans l'incertitude sur le devenir des I.V. après l'arrêt du B mais l'exemple des autres valvulopathies médicamenteuses laisse présumer qu'une telle évolution devrait être possible (cf. ref. 11 pour la revue de la littérature). Cette réversibilité, observée aussi expérimentalement, est exceptionnelle avec les autres types d'insuffisance valvulaire. Les facteurs qui la conditionnent sont mal connus. Il est probable que la régression a d'autant plus de chances de survenir que les altérations valvulaires seront moins évoluées. Rappelons que celles-ci sont bien particulières : il s'agit d'I.V. restrictives avec une structure valvulaire longtemps conservée. Les valves sont engainées progressivement par une coque de collagène dont la synthèse est stimulée par le toxique (activation des récepteurs valvulaires sérotoninergiques 5HT2B par un métabolite la norfenfluramine).

3. Le calcul des décès de cause valvulaire ne prend pas en compte les morts secondaires à **une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** causée par le Benfluorex. Cette pathologie est sévère mais très rare et son impact sur la mortalité est très faible. En mai 2012, le Réseau français d'HTAP (M. Humbert et al.) recensait, de juin 1999 à février 2012, 124 cas d'hypertensions pulmonaires précapillaires ou mixtes chez des patients exposés au B ; 27% étaient associés à une valvulopathie et chez le tiers des malades coexistait un autre facteur de risque d'HTAP. Au cours du suivi, 9 patients sont décédés dont 5 pour lesquels le seul facteur de risque était le B. Ainsi, sur une période de plus de 11 ans, on pouvait compter moins d'un décès par an [28].

## Les raisons supplémentaires de s'interroger sur les chiffres rapportés.

1. **Les décès à court et moyen terme** : 465 dans les 5,5 ans [8]. 64 décès sur 587 cas sont recensés dans le rapport CNAM2 [7]. Parmi eux, 46 sont le fait d'une insuffisance valvulaire (C. Hill [8a]). L'analyse des tableaux, avec une certaine marge d'erreurs tenant à la pauvreté des données, laisse présumer qu'effectivement 46 morts relèvent d'une I.V. et pourraient être liés au B comme à une autre étiologie ; les cas restants répondent à des observations inutilisables ou à des causes précises extra-cardiaques ou cardiaques sans lien avec le B [9a].

Les chiffres de décès liés au B auraient dû être calculés sur la base des 46 cas selon le facteur retenu de sur risque (3,1) ; ils ont en fait été évalués à partir du lot entier des 64 cas. On obtient ainsi par extrapolation à la population de patients exposés au B (2 600 000) un chiffre de 465 décès. Le même calcul à partir de 46 cas aboutirait à 333 décès, soit 28% de moins. Cette erreur manifeste a été soulignée par le Pr J. Bardet le 12 mai 2011 lors d'une audition auprès de la commission sur le médiateur de l'Assemblée Nationale à laquelle participaient A. Fournier et M. Zureik [9b] ; elle figure dans le rapport de M. J.P. Door [29].

2. **Les décès à long terme** : 1300 cas selon A. Fournier et M. Zureik. Par souci louable de rigueur scientifique, les auteurs ont calculé le nombre de décès attribuables au B à partir des bornes des intervalles de confiance du Risque Relatif hospitalisations de CNAM1 [6], RR 3,1 (95% CI, 2.4-4.0), et du Risque Relatif décès de l'enquête Olmsted [16], RR 1,75 (95% CI, 1.61-1.90). Ils ont obtenu des chiffres d'hospitalisations de 2652 et 3551, et de décès de 1004 à 1547, données qui pouvaient conforter leur évaluation (1300 décès) [10]. Si on applique les mêmes calculs à la branche américaine Population Générale [16] dont le Risque Relatif décès était 1,36 (95% CI, 1.15-1.62) et si on regroupe les deux enquêtes, les chiffres de décès se situent dans une fourchette beaucoup plus large, 345 à 1642, soit une proportion de 1 à 4-5. Ces simulations montrent bien les limites de la confiance qu'on peut accorder à ces calculs quand ils reposent sur des bases incertaines.

Bien entendu le nombre de décès est encore plus bas (inférieur à 345) si l'on pense que le RR hospitalisations 3,1 est surestimé.

3. **Le problème des décès des patients opérés** pour insuffisance valvulaire. La majorité des I.V. sévères, qu'elles soient ou non liées au B, qu'elles soient mono ou plurivalvulaires peuvent bénéficier d'une intervention de remplacement des valves. La chirurgie valvulaire a véritablement bouleversé le pronostic de ces régurgitations au prix d'un certain risque opératoire et de complications tardives tenant à la prothèse, étant entendu que la survie à long terme est pour la plupart des patients très améliorée par rapport à l'évolution naturelle de leur maladie.

Dans l'enquête CNAM2, 298 patients sur un effectif de 597 exposés au B et hospitalisés pour I.V. de 2006 à 2009 ont été opérés et ont eu un remplacement

prothétique [7b]. Les auteurs ont donné sur le risque chirurgical les précisions suivantes :

- 93 remplacements aortiques isolés avec 5 décès (5.4%)
- 72 remplacements mitraux ou tricuspidiens isolés avec 7 décès (9.7%)
- 133 remplacements bi ou trivalvulaires isolés avec 21 décès (15,8%)

Soit en tout 11% de décès.

Si ce sont bien là les chiffres de mortalité opératoire, c'est-à-dire **dans le mois suivant l'intervention**, ils sont notablement plus élevés que ceux relevés par A. Vahanian et al. dans les registres nationaux européen (EATS 2010), anglais (U.K 2008), et américain (STS 2010)[30]. Les moyennes de mortalité sont en effet de :

- 2,9 à 3,7% pour les aortiques.
- 4,3 à 6,1% pour les mitraux.
- 5,2 à 5,4% pour les bivalvulaires (EATS).

Soit un taux de mortalité réduit environ de moitié par rapport à ceux de CNAM2.

Quelles sont les raisons de ces disparités ?

Une chirurgie mixte (valves et coronaires) est réalisée fréquemment chez les sujets âgés (autour du tiers des opérations pour R.A. ou I.M.). Son taux de mortalité est environ le double de celui de remplacements valvulaires isolés mais ce type de chirurgie n'est pas signalé dans les études CNAM.

Des remplacements tricuspidiens isolés ou associés à d'autres remplacements valvulaires sont souvent plus risqués mais d'après les tableaux de CNAM2, sont très rares.

Un âge élevé, supérieur ou égal à 75 ans, est un facteur de risque autonome mais il est probable que la majorité des opérés de CNAM2 était plus jeune.

D'autres facteurs ont-ils aggravé le risque opératoire dans ce lot de 298 patients ? Ils ne sont pas spécifiés.

Autre hypothèse, les chiffres rapportés de décès incluaient toutes les morts postopératoires quelle qu'en soit la date et pas seulement les décès précoces; mais ce ne semble pas le cas car les auteurs dans le chapitre discussion, concernant la survie éloignée, parlent « d'une mortalité mitrale à 12,5% et aortique à 7,5% avec un recul moyen d'environ 2 ans ».[7a]

La solution est peut être donnée par une réflexion de A. Weill et al. : ils signalent que « le calcul de leur taux de mortalité ne respecte pas strictement la méthodologie complexe conforme aux guidelines classiques » [31]. Et pourtant, ces guidelines sont adoptés par tous les centres de chirurgie cardiaque et de cardiologie intéressés à ces problèmes.

Retenons malgré tout le chiffre de 11% de décès postopératoires comme le plus probable.

Pourquoi cette problématique sur les décès secondaires à la chirurgie n'est-elle pas sans intérêt ?

C'est simplement parce que l'estimation de la mortalité précoce postopératoire a des conséquences sur celle de l'ensemble des décès. Les 465 décès incluent en effet ce type de mortalité, estimé rappelons-le à 11%. Est-il licite d'extrapoler à l'ensemble de la population exposée un taux anormalement élevé, observé sur un petit échantillon et sur une courte période ? Un taux de 5 à 6%, plus habituel, aurait réduit de moitié le nombre de décès précoces postopératoires. C. Hill avait attribué au Benfluorex 1750 opérations cardiaques, les chiffres de décès seraient alors amputés d'une centaine de cas.

Des précisions des auteurs de CNAM2 seraient certainement très utiles pour répondre à ces interrogations.

### **Quelle crédibilité accorder à ces enquêtes épidémiologiques ?**

Les grandes enquêtes épidémiologiques CNAM et les évaluations qui ont suivi ont eu le mérite de confirmer des liens entre Benfluorex, hospitalisations, chirurgies cardiaques et décès par I.V., comme cela a déjà été dit ; elles ont apporté, de surcroît certaines informations intéressantes. Cependant elles n'ont pas permis une estimation fiable du nombre de décès par I.V. liées au Benfluorex. En sont responsables les méthodologies utilisées à l'origine de biais de sélection des I.V. et d'une grande pauvreté de l'information ; de même les méthodes de calcul des décès ont reposé sur des présupposés discutables ; les limites de ces méthodes et la fragilité des chiffres calculés, quand on fait varier deux des principaux paramètres (RR hospitalisations et RR décès), le démontrent clairement. Ces estimations sont pour le moins « élastiques » et ces résultats auraient dû être présentés comme des hypothèses et non livrés aux médias comme des réalités.

A la décharge des auteurs, il faut reconnaître la grande difficulté de ces enquêtes rétrospectives portant sur une période de plus de trente ans et sur une pathologie rare mais originale, bien spécifique, qui est celle des valvulopathies médicamenteuses.

Les comorbidités sont aussi cause d'erreurs ; elles sont fréquentes (diabète, obésité, hypertension artérielle, dyslipidémies) et sont facteur de confusions. Les situations des patients sont ainsi souvent complexes et les pathologies observées multifactorielles.

### **Est-il possible dans l'état de notre connaissance d'avancer des chiffres plausibles de décès ? Sur quelles données peut-on s'appuyer pour ce type d'estimation ?**

La méthode la plus fiable aurait été, à partir de la population étudiée, d'établir une courbe de survie, de type Kaplan-Meier, avec un délai d'évolution suivie prolongé et une courbe de survie témoin ajustée à celle analysée. Bien entendu les populations devraient être bien définies : insuffisances valvulaires pures restrictives sans

étiologie précise, chez des patients exposés au B. et satisfaisant à des critères échocardiographiques et/ou opératoires ou anatomiques propres aux valvulopathies médicamenteuses. Les calculs de mortalité devraient être conformes aux guidelines classiques. Ces conditions manquent dans l'étude CNAM, leurs auteurs en ont d'ailleurs convenu (CNAM2 [7]). Cela leur a paru impossible pour des questions de temps, de complexité des dossiers informatiques, d'anonymat de certaines données (SNIRAM).

Une deuxième méthode, plus rapide, est celle choisie par A. Fournier et M. Zureik. Les auteurs appliquent à leur statistique un risque global à long terme tirés d'une étude différente mais cela supposait une compatibilité entre les populations comparées, ce qui n'était manifestement pas le cas entre CNAM et enquête Olmsted. Nous sommes donc dans l'impossibilité d'obtenir actuellement une estimation valable de la fréquence des formes sévères, faute d'informations suffisantes. Quelques points de repères seraient peut-être utiles.

#### 1. On connaît mal **la prévalence des I.V. secondaires au B.**

La plupart sont asymptomatiques et bien tolérées. Celles qui justifient une hospitalisation paraissent rares : dans CNAM 2, sur 303.336 cas exposés au B., 597 ont été hospitalisés pour I.V. entre 2006 et 2009, soit 2 cas/1000 sur 4 ans [7]. Dans ce groupe, la moitié des patients ont eu une chirurgie cardiaque mais, en l'absence de données objectives, nous ignorons la proportion des I.V. vraiment secondaires au B. ; nous ignorons aussi les raisons de l'hospitalisation des patients non opérés (but thérapeutique ou diagnostique ? [9a note complémentaire]).

L'estimation des décès par I.V. secondaire au B. chez les patients hospitalisés est aussi bien aléatoire : le taux serait proche de 5 % dans CNAM 2 (597 cas hospitalisés, 64 décès dont 46 par I.V. et 18 par I.V. liée au B.). Encore faudrait-il là aussi être certain que ces 31 cas avaient bien une valvulopathie médicamenteuse.

N'oublions pas que ces évaluations de décès à court et moyen terme (465 cas pour l'ensemble de la population exposée au B.) portent sur une période de plus de 33 ans (1976 à 2010). Les valeurs moyennes annuelles, autour de 15 cas /an n'ont guère de signification en raison de la diffusion très inégale dans le temps du B., beaucoup plus élevée dans sa 2<sup>e</sup> période de commercialisation.

#### 2. Quels sont les modes d'expression des I.V. liées au B ?

**Les formes mineures ou discrètes**, détectées par l'échocardiographie sont de loin les plus fréquentes. Elles n'ont pas d'expression clinique et sont parfaitement tolérées. Elles intéressent une ou plusieurs valves et peuvent se développer rapidement dans l'année suivant la prise du B. Ces faits ont été bien démontrés par l'enquête REGULATE dirigée dans sa partie échocardiographie par G.

Derumeaux [2]. C'est la seule enquête prospective et randomisée sur le Médiator. C'est une enquête coopérative internationale en double aveugle menée chez 848 diabétiques répartis en deux groupes, l'un sous B, l'autre sous Pioglitazone. 615 patients ont eu un examen échocardiographique avant le début de l'étude et à son terme (1 an). Plusieurs renseignements ont été obtenus :

- A l'état basal, chez le diabétique de la soixantaine, des anomalies mineures des valves étaient fréquentes : 51% des patients avaient au moins une anomalie morphologique et 84% une petite régurgitation fonctionnelle.

- Le B avait un effet pathogène : des régurgitations de novo ou aggravées de un degré ou plus étaient plus fréquentes dans la branche B (82 patients soit 27% des cas) que dans la branche Pioglitazone (33 patients soit 11%). Avec un O.R. à 2,97 (95%CI, 1.91-4.63).

- Les I.V. étaient évaluées selon la classification échographique américaine en 5 degrés : absence, mineure (degré 1), discrète (mild, degré 2), modérée (degré 3), sévère (degré 4)[32]. Les I.V. liées au B étaient en règle mineures, aucun cas d'I.V. modérée ou sévère n'a été enregistré. Elles intéressaient plus souvent la valve aortique que les autres valves.

Récemment, Ch. Tribouilloy et al. [33] ont rapporté une étude coopérative rétrospective. Deux groupes de diabétiques étaient analysés, l'un de 293 cas ayant été exposés au B durant au moins 3 mois, l'autre de 293 sujets témoins appariés pour différents paramètres. Là aussi a été notée une augmentation significative de la fréquence des I.V. du cœur gauche dans le premier groupe (O.R. pour I.A. ou I.M. à 3,55).

Notons que la majorité des I.V. étaient discrètes, certaines étaient modérées mais aucune n'était sévère. Notons aussi que la classification échocardiographique retenait 4 groupes de régurgitations (absence ou traces, discrètes (mild), modérées, sévères) selon les critères de l'Association Européenne d'échocardiographie [34].

Ces régurgitations mineures ne sont pas sans poser certains problèmes :

- 1 – Il ne faut pas les confondre avec **les I.V. physiologiques**, dites « triviales », inférieures au degré 1, et avec en Doppler Couleur une surface du jet inférieure à 1.5cm<sup>2</sup> pour les I.M. et inférieure à 1 cm<sup>2</sup> pour les I.A.. Leur fréquence, faible dans l'enfance, s'accroît avec l'âge et dépend de la valve intéressée : elles sont banales sur les orifices tricuspide et pulmonaire et au-delà de 50 ans, fréquentes sur l'orifice mitral (autour de 60% des cas) et plus rares sur l'orifice aortique (20 à 25% des cas) [35]. Elles témoignent sans doute de modifications structurelles des appareils valvulaires avec l'âge (épaississement des valves, dilatation des anneaux). En pratique, et malgré les critères proposés par les associations échocardiographiques, la distinction entre I.V. physiologiques et I.V. pathologiques degré 1, n'est pas toujours évidente.

2 – L'étude Regulate a montré la **grande fréquence des I.V. mineures chez les diabétiques de la soixantaine avant tout traitement par le B**. Elles sont vraisemblablement secondaires à des discrètes lésions dégénératives des valves.

3 – **Les I.V. mineures causées par le B** dans l'étude G. Derumeaux étaient créées de novo ou étaient le fait d'une aggravation des lésions a minima préexistantes. La susceptibilité de valves pathologiques au Benfluorex est une donnée qui mériterait certainement des études complémentaires.

4 – **Le pronostic des I.V. mineures liées au B** est mal connu, on peut présumer qu'il est favorable ; ce sont des régurgitations infra cliniques sans conséquence hémodynamique. Il est probable que la majorité d'entre elles resteront stables et même que certaines régresseront, une évolution réversible étant toujours possible dans les formes peu évoluées des valvulopathies médicamenteuses. Une surveillance clinique et échocardiographique tous les deux ou trois ans est suffisante en prenant garde de ne pas angoisser à tort ces patients.

**Les régurgitations modérées** peuvent s'accompagner de signes stéthacoustiques mais sont bien tolérées. Elles sont notées dans de nombreuses séries. Nous connaissons mal leur potentiel évolutif. L'expérience acquise avec les fenfluramines laisse espérer que la plupart d'entre elles après arrêt du B resteront stables et même que certaines pourront s'améliorer sauf survenue d'une complication particulière : l'endocardite bactérienne. De toute façon une surveillance périodique tous les ans ou deux ans est justifiée en tâchant, là aussi, de ne pas inquiéter à tort ses patients.

**Les régurgitations sévères** sont les plus rares, dans un premier stade elles peuvent être asymptomatiques mais exposent tôt ou tard à l'insuffisance cardiaque. Elles sont bien connues depuis la publication princeps de J. Rafel Ribera en 2003 [1] et spécifiées dans diverses études [3-7], la plus complète étant celle de Le Ven et al., étude coopérative regroupant 40 cas dont 29 étaient sévères et dont 15 patients ont été opérés.

D'une façon générale, parmi les facteurs favorisants, on peut retenir un âge relativement élevé, une atteinte pluriorificielle, un traitement de longue durée (en moyenne 72 mois dans la série Le Ven) et de fortes doses cumulées de B.

La plupart de ces patients seront opérés et bénéficieront d'une chirurgie de remplacement valvulaire.

**Les décès** sont le fait de ces formes sévères, très souvent ils surviennent chez des patients qui ont eu une chirurgie valvulaire dans le mois précédant le décès ou à une date plus ancienne (75% des patients décédés par I.V. de la série CNAM avaient eu une chirurgie cardiaque).

**En définitive, combien de morts ?**

**On comprendra qu'il ne peut y avoir de certitude.**

**Un point me paraît acquis : les ordres de grandeur des décès par insuffisances valvulaire liées au B. ont été surestimés ; leur chiffre global ne se compte pas en milliers de cas, mais en centaines, ce qui est déjà beaucoup trop.**

### Résumé et conclusions

Il faut distinguer les décès à court et moyen terme et la survie à long terme.

#### **1) Les décès à court et moyen terme**

L'estimation de l'AFSSAPS en novembre 2010 était de 465 cas pour un suivi de 5.5 ans, chiffre rapidement arrondi à 500 cas. Les principaux dossiers consacrés à ce problème étaient :

- CNAMTS 2 (A. Weill et al., Benfluorex – valvulopathies cardiaques et décès, septembre 2010) et Etudes complémentaires (novembre 2010) (référence [7] dans le rapport ci-joint).
- AFSSAPS, Commission exceptionnelle du 15 novembre 2010 (Rapport de C. Hill [8]).

Ces études s'appuyaient sur l'enquête épidémiologique CNAMTS 1 (A. Weill et al., Benfluorex and valvular heart disease : a cohort study of a million people with diabetes mellitus [6]).

#### **2) La survie à long terme**

Le risque global de mort prématurée liée au B a été envisagé par A. Fournier et M. Zureik qui ont parlé dans un premier temps de 2 000 morts, puis de 1 300, au terme d'une étude intitulée Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of Benfluorex in France (février 2012, [10]).

Dès janvier 2011, j'avais émis des réserves sur les résultats des premières enquêtes sur le site internet cardiologie-francophone.com, puis lors d'auditions auprès des commissions parlementaires et dans plusieurs journaux médicaux [9]. En ce qui concerne l'article de A. Fournier et M. Zureik, mon analyse est disponible sur le même site [11], ainsi qu'une Lettre à l'éditeur de Pharmacoepidemiology and Drug Safety et la réponse des auteurs [12,13].

Le rapport ci-joint s'attache à synthétiser les problèmes et soulève des points complémentaires dans ce débat rémanent : le Mediator : combien de morts ? **Je n'en reprendrai que les principales conclusions :**

- 1) **Une critique de fond peut être adressée à toutes ces enquêtes** : elles utilisent une méthodologie inadaptée.

La sélection du matériel d'étude, les patients avec insuffisances valvulaires (I.V.), repose sur le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Il s'agit là d'un outil précieux d'allocation budgétaire mais qui comporte de sérieuses limites en épidémiologie. Il expose à des biais tenant à des erreurs de classification, en particulier par difficulté des codages, à des imprécisions et à une pauvreté notoire de l'information. En l'absence de code approprié dans la Classification Internationale des Maladies (C.I.M. [10]) les auteurs ont eu recours à un code binaire, I.V. rhumatismale ou non. Ce type de codage est source d'erreurs [9] :

- Sous représentation des I.V. les plus courantes
- Risque de confusion entre I.V. rhumatismales et celles relevant d'une autre cause
- Inclusion de maladies des valves n'ayant aucun rapport avec les valvulopathies médicamenteuses

Les insuffisances d'information sont flagrantes à la lecture du texte, des tableaux et figures de CNAM 2 [7.a. et b.].

Elles concernent aussi bien le sous-groupe des 64 décès que la cohorte des 597 patients exposés au B et hospitalisés pour I.V. de 2006 à 2009.

Pour le lot des 64 décès, il faut noter :

- Des imprécisions sur le type et les dates des interventions cardiaques
- Un manque d'information sur le type de valvulopathie (11% des cas) [9. a.]
- L'absence des documents fondamentaux que sont l'échocardiographie, les comptes-rendus opératoires, et éventuellement anatomiques et histologiques des valves

Il est très regrettable que la cause présumée des 64 décès n'ait pas été vérifiée par l'analyse des dossiers correspondants.

La même remarque est valable pour l'échantillon des 597 cas **qui sert de base à toutes les extrapolations**. De surcroît, manquent des données sur les caractéristiques de cette population : âge, sexe, degré de sévérité de l'I.V., stade de la cardiopathie, motif précis de l'hospitalisation. Une courbe de survie des patients porte sur 55 mois mais on ne dispose pas de courbe de survie témoin ajustée pour l'âge et le sexe ce qui aurait permis de calculer un Risque Relatif de décès.

## **2) D'autres critiques sont spécifiques à certaines de ces enquêtes**

**Enquête sur les décès à court et moyen terme** (465 cas). Dans le calcul des décès par extrapolation à 2 600 000 utilisateurs du B, une erreur est manifeste. Elle est explicitée dans une note complémentaire [9.a.] et dans le rapport ci-joint. Elle surestime au moins de 28% le nombre de morts.

**Enquête sur la survie à long terme**, 1 300 morts [10-12]. Cette étude comporte deux étapes.

- a. Le calcul des hospitalisations attribuables au B (3 100 cas), il est basé sur CNAM 2 et l'échantillon de 597 cas et expose donc aux critiques précédentes. Il suppose que le facteur de sur-risque d'hospitalisation (RR = 3.1 (2.4-4.0)) tiré de CNAM 1 [6] chez des diabétiques de 40 à 69 ans exposés au B peut s'appliquer à la population de tout âge quelle que soit sa pathologie. Or il ne s'agit que d'une hypothèse qui demanderait à être testée sur d'autres populations en particulier chez des sujets âgés [11].
- b. Le calcul des décès est simple : c'est l'application à l'effectif des patients hospitalisés pour I.V. liées au B (3 100 cas) d'un facteur de risque de létalité tiré d'une étude américaine [16]. Malheureusement, celle-ci n'est pas transposable à la population de CNAM 2 [11 et rapport ci-joint].

**En conclusion**, faute d'une méthodologie adaptée à ce type de cardiopathie et d'une information minimale suffisante, il est impossible d'obtenir une estimation fiable du nombre de décès attribuables au Mediator. Les enquêtes CNAM ont confirmé des liens entre B, hospitalisations, chirurgies cardiaques et décès par I.V. mais elles ne permettent pas d'évaluer le degré de dangerosité de la molécule.

A ce jour, plusieurs points paraissent acquis :

- 1- Ce type de cardiopathie est rare et a des caractères spécifiques qui sont ceux des valvulopathies médicamenteuses [9.a.].
- 2- La plupart des I.V. sont mineures à modérées et sont bien tolérées.
- 3- Les formes sévères sont très minoritaires. Elles relèvent d'une chirurgie de remplacement valvulaire ; celle-ci a transformé le pronostic spontané des I.V. sévères même si elle comporte un certain risque et nécessite chez l'opéré une surveillance cardiologique régulière.
- 4- Les décès liés au B sont le fait des formes sévères, ils sont rares et habituellement surviennent chez des patients qui ont eu une chirurgie valvulaire le mois précédent (décès post-opératoire) ou à une période plus ancienne. Bien qu'il soit impossible de les quantifier de façon précise, les ordres de grandeur avancés par les enquêtes épidémiologiques ont été surestimés. Sur une période de plus de trente ans, le nombre global de décès ne devrait pas se chiffrer en millier comme cela a été estimé dans l'étude A. Fournier et M. Zureik (1300 cas) ; cette étude comporte trop de biais pour ne pas susciter les plus grandes réserves.

## Bibliographie

[1] Rafel Ribera J., Casañas Muñoz R., Anguera Ferrando N., Batalla Sanun N., Castro Cels A., Pujadas Capmany R., Valvular heart disease associated with benfluorex, Rev Esp Cardiol, 2003, 56 : 215-216.

[2] Derumeaux G., a. Compte rendu de l'étude Regulate in National Pharmacovigilance Committee : Minutes of Tuesday 29 september 2009 meeting.  
b. Derumeaux G., Ernande L., Serusclat A., Servan E., Bruckert E., Rousset H. et al., Echocardiographic evidence for valvular toxicity of Benfluorex : A double-blind randomised trial in patients with type 2 diabetes mellitus, PLoS ONE 7 (6) : e38273.doi:10.1371/journal.pone.0038273

[3] Frachon I., Etienne Y., Jobic Y., Le Gal. G., Humbert M., Leroyer C., Benfluorex and unexplained valvular heart disease : a case-control study, PLoS ONE 2010; 5 :e10128.

[4] Tribouilloy C., Rusinaru D., Henon P., Tribouilloy L, Leuleu F. Andr jak M. et al., Restrictive organic mitral regurgitation associated with benfluorex therapy. Eur. J. Echocardiography 2010; 11:614-621.

[5] Le Ven F., Tribouilloy C., Habib G., Gueffet J.P., Mar chaux S. Eicher J.C. et al., Valvular heart disease associated with benfluorex therapy : results from the French multicentre Registry, Eur. J. Echocardiography; 2011; 12: 265-271.

[6] CNAM 1, Weill A., Pa ta M., Tuppin P., Fagot J.P., Neumann A., Simon D. et al., Benfluorex and valvular heart disease: a short study of a million people with diabetes mellitus, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19 : 1256-1262.

[7 ] CNAM 2, Weill A., Pa ta M., Tuppin P. et Piolot M.

a. Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès, Septembre 2010.

<http://www.afssaps.fr/content/download/29424/387817/version/1/file/point-info-Mediator-etude Cnam.pdf> [accessed 22 septembre 2011]

b.. Note complémentaire destinée   l' Afssaps : benfluorex et décès, Novembre 2010.

[http://www.afssaps.fr/content/download/29426/387831/version/2/file/point-info-Mediator-etude\\_complementaire\\_Cnam.pdf](http://www.afssaps.fr/content/download/29426/387831/version/2/file/point-info-Mediator-etude_complementaire_Cnam.pdf) [accessed 22 septembre 2011]

[8] Hill C.,

a. Afssaps – Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques – Département de Pharmacovigilance Commission nationale de Pharmacovigilance exceptionnelle, Compte rendu de la réunion du 15 Novembre 2010.

<http://www.afssaps.fr/content/download/30142/397949/version/1/file/commission-pv-compte-rendu-15112010-extraordinaire.pdf>

b. Mortalité attribuable au Benfluorex (Mediator), Presse Med 2011,40 462-469

[9] Acar J.,

a. [www.cardiologie-francophone.com](http://www.cardiologie-francophone.com) , à partir du 15 janvier 2011. « Benfluorex, valvulopathies et décès, un autre regard », « Note complémentaire ». « Les valvulopathies médicamenteuses ».

b. Rapports parlementaires : - <http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20110627/mediator.html>

- <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/io3552.asp>

c. Panorama du médecin, J. Trebucq : n°5210, 5213 et 5219 ; 2012 : n°5246 et 5247.

d. Quotidien du médecin, A. Marie 22 mars 2012 N° 9103.

e. Cardiologie pratique, J. Chapsal et S. Vincent, 16.2.2011, n°954.

[10] Fournier A. et Zureik M., Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of Benfluorex in France, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012, 21 343-351.

[11] Acar J., 1300 décès par insuffisance valvulaire attribuables au Benfluorex : cette estimation est-elle crédible ?, [www.cardiologie-francophone.com](http://www.cardiologie-francophone.com), access : mars 2012.

[12] Acar J., Letter to the editor, Benfluorex induced cardiac valve injury, Pharmaco Epidemiology and Drug Safety, 2012. 21: 1243-1244.

[13] Fournier A. et Zureik M., Response to the letter by Acar, Pharmaco Epidemiology and Drug Safety, 2012. 21: 1245-1246.

[14] Deltour N., Coste N., Tupinon-Mathieu I., Letter to the editor, Pharmaco Epidemiology and Drug Safety, 2012. 21: 584-585

[15] Fournier A. et Zureik M., Response to the letter by Deltour, Pharmaco Epidemiology and Drug Safety, 2012.21:586-588.

[16] Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Godttdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M., Burden of valvular heart diseases: a population-based study, Lancet 2006, 368:1005-1011.

[17] Iung B., Baron G., Tornos P., Gohlke-Bärwolf C., Butchart E.G., Vahanian A., Valvular heart disease in the Community: a European experience, Curr Prob Cardiol, November 2007, 32:609-661.

- [18] Cormier B., Luxereau P., Bloch C., Ducimetière P., Boustani F., Badaoui G., et al. Prognosis and long-term results of surgically treated aortic stenosis, *Eur Heart J*, 1988, 9, suppl. E : 113-120.
- [19] Acar J., Hodara M., Maurat J.P., Eléments de pronostic du rétrécissement aortique calcifié et indications opératoires, *Cœur Med Interne*, 1966, 3 :295-301.
- [20] Ross J., Braunwald E., Aortic stenosis, *Circulation*, 1968, 38 (suppl. 5) 61-67.
- [21] Enriquez-Sarano M., Akins C.W., Vahanian A., Mitral regurgitation, *Lancet*, 2009, 373:1382-1394.
- [22] Enriquez M., Avierinos J.F., *Cardiopathies valvulaires acquises*, Flammarion, 2<sup>ème</sup> éd., éd. J. Acar et C. Acar, Paris, 2000, Chap. 11 :181-198.
- [23] Acar J., Michel P.L., Dorent R., Luxereau P., Vahanian A., Cormier B. et al., Evolution des étiologies des valvulopathies opérées en France sur une période de vingt ans, *Arch mal cœur*, 1992, 85 :411-415.
- [24] Carpentier A., Deloche A., Dauptain I., Soyer R., Blondeau P., Piwnica et al., A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1971, 61:1-13.
- [25] Acar C., Tapia M., *Plastie mitrale*, *Cardiopathies valvulaires acquises*, Flammarion, 2<sup>ème</sup> éd., éd. J. Acar et C. Acar, Paris 2000, Chap. 14 :393-405.
- [26] Michel P.L., lung B., Blanchard B., Luxereau P., Dorent R. et Acar J. Long term results of mitral valve repair for non ischaemic mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 1991 12 (suppl.B) 39-43.
- [27] Boudes A., Lavoute C., Avierinos J.F., Le Dolley Y., Villacampa C., Salem A. et al., Valvular heart disease associated with benfluorex therapy : high prevalence in patients with unexplained restrictive valvular disease, *Eur J Echocardiography*, 2011, 12 688-695.
- [28] Humbert M. et al., APM international Paris, 24 avril 2012, Mediator et hypertension pulmonaire, Rapport Réseau français HTAP, hôpital Antoine Beclere, Clamart, Hauts de Seine.
- [29] Rapport d'information n°3552, Mediator, juin 2011, Président G. Bapt, Rapport J.P. Door. Document d'information : [www.assemblee-nationale.fr](http://www.assemblee-nationale.fr)

[30] Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Baron-Esquivias G., Baumgartner H. et al., Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012), *Eur Heart J.*, 2012, 33:2451-2496.

[31] Edmunds LH Jr, Clark R.E., Cohn L.H., Grunkemeier G.L., Miller D.C., Weisel R.D. et al., Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of the American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, Sep; 112(3):708-711.

[32] Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E., Grayburn P.A., Kraft C.D., Levine R.A. et al., Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography, *J Am Soc Echocardiogr*, 2003, 16:777-802

[33] Tribouilloy C., Rusinaru D., Maréchaux S., Jeu A., Ederhy S., Donal E. et al., Increased risk of left heart valve regurgitation associated with Benfluroex use in patients with diabetes mellitus: a multicenter study, *Circulation AHA*, 112.111.260, doi 101161.

[34]

a. Lancellotti P., Tribouilloy C. Hagendorff A., Moura L., Popescu B.A., Agricola E., et al., European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease), *Eur J Echocardiography*, 2010; 11:223-244.

b. Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A., Agricola E., Popescu B.A., Tribouilloy C., et al., European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease), *Eur J Echocardiography*, 2010; 11:307-332.

[35] Y. Jobic, M. Slama, C. Tribouilloy, Lan Cheong Wah. L., Choquet D., Lesbre J.P. Doppler echocardiography evaluation of valve regurgitation in healthy volunteers, *Br. Heart J.*, 1993, 69, 109-113.

### **Conflit d'intérêt**

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt avec les Laboratoires Servier